

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 04-279520

(43)Date of publication of application : 05.10.1992

(51)Int.Cl.

A61K 9/00

A61K 47/34

A61K 47/36

A61K 47/42

A61L 27/00

// A61F 2/28

A61K 45/00

(21)Application number : 03-153805

(71)Applicant : EISAI CO LTD

(22)Date of filing : 30.05.1991

(72)Inventor : KAWAJI WATARU

ISHII YOSHIKI

YAMAKAWA ICHIRO

WATANABE SUMIO

(30)Priority

Priority number : 40213988 Priority date : 31.05.1990 Priority country : JP

## (54) PHARMACEUTICAL PREPARATION FOR EMBEDDING IN BONE

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide the title pharmaceutical preparation capable of supplementing bone tissue repair while sustainedly releasing a medicine.

CONSTITUTION: The objective pharmaceutical preparation can be obtained by mixing (A) an artificial bone component with (B) a molded product formed by either compressing a mixture of a medicine with polymeric material or solidification after melting said mixture. Said medicine is e.g. one of various kinds of antibiotics and antineoplastic agents; while said artificial bone component is e.g. hydroxyapatite. Said polymeric material is pref. a biodegradable substance. The release of the medicine from the present pharmaceutical preparation can easily be controlled. Furthermore, after once embedded in the bone, the present pharmaceutical preparation need not be taken out.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

AO

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-279520

(43) 公開日 平成4年(1992)10月5日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/00	G	7329-4C		
47/34	C	7329-4C		
47/36	C	7329-4C		
47/42	C	7329-4C		
A 6 1 L 27/00	F	7038-4C		

審査請求 未請求 請求項の数14(全 5 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平3-153805  
 (22) 出願日 平成3年(1991)5月30日  
 (31) 優先権主張番号 特願平2-139885  
 (32) 優先日 平2(1990)5月31日  
 (33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000000217  
 エーザイ株式会社  
 東京都文京区小石川4丁目6番10号  
 (72) 発明者 河路 渡  
 東京都杉並区下井草1-14-9  
 (72) 発明者 石井 良章  
 東京都三鷹市大沢6丁目3-35  
 (72) 発明者 山川 一郎  
 茨城県つくば市松代3-8-17  
 (72) 発明者 渡辺 純男  
 愛知県丹波郡扶桑町斉藤中由池14-2

(54) 【発明の名称】 骨内部埋め込み用製剤

(57) 【要約】

【目的】 薬物を徐々に放出しながら骨組織の修復を補填できる骨内部埋め込み用製剤を提供する。

【構成】 薬物と高分子物質を圧縮した成型物もしくは溶融後固化した成型物に、人工骨成分を混合して得られる骨内部埋め込み用製剤。薬物としては、種々の抗生物質や抗腫瘍剤などを用いることができ、人工骨成分としてはハイドロキシアパタイトなどを用いることができる。また、高分子物質は、生体内で分解する物質を用いることが望ましい。

【効果】 本発明による骨内部埋め込み用製剤からの薬物の放出は容易に制御できる。またいったん骨内部に埋め込んだ後は、取り出す必要がない。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 薬物、高分子物質、人工骨成分からなる骨内部埋め込み剤において、薬物と高分子物質を圧縮した成型物若しくは溶融した後固化した成型物を用いることを特徴とする薬物を含有する骨内部埋め込み用製剤。

【請求項2】 薬物が抗生物質である請求項1記載の骨内部埋め込み用製剤。

【請求項3】 抗生物質が、ゲンタマイシン、ジベカシン、トブラマイシン、アミカシン、カネンドマイシン、リビドマイシン、シソマイシン、フラジオマイシン、アンピシリン、ピペラシリン、チカルシリン、塩酸テトラサイクリン、塩酸オキシテトラサイクリン、セファロチン、セファロリジン、セファゾリン、セフォチアム、セフォペラゾン、アズスレオナム、ヴァンコマイシン、アルベカシン、リファンピシンから選択された1種または2種以上の抗生物質である請求項1または2記載の骨内部埋め込み用製剤。

【請求項4】 高分子物質が生体内分解性高分子物質である請求項1記載の骨内部埋め込み用製剤。

【請求項5】 高分子物質がポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ- $\alpha$ -シアノアクリル酸エステル、ポリ- $\beta$ -ヒドロキシ酪酸、ポリオルソエステル、ポリアミノ酸、ゼラチン、コラーゲン、コンドロイチン硫酸、ヒアルロン酸、アルブミンから選択された1種または2種以上の混合物あるいは共重合物である請求項1記載の骨内部埋め込み用製剤。

【請求項6】 高分子物質がポリ乳酸である請求項1記載の骨内部埋め込み用製剤。

【請求項7】 人工骨成分がハイドロキシアパタイト、 $\beta$ -トリカルシウムホスフェートから選択された1種または2種の人工骨成分である請求項1記載の骨内部埋め込み用製剤。

【請求項8】 高分子と薬物を圧縮した成型物が、250 $\mu$ 以上である請求項1記載の骨内部埋め込み用製剤。

【請求項9】 高分子と薬物を溶融後固化した成型物が250 $\mu$ 以上である請求項1記載の骨内部埋め込み用製剤。

【請求項10】 薬物を含有する骨内部埋め込み剤を製造する際、薬物と高分子物質を混合し、圧縮若しくは溶融固化せしめて成型物とした後、これを顆粒状に解砕し、次いで人工骨成分を混合し、更に圧縮成型すること、を特徴とする薬物を含有する骨内部埋め込み用製剤の製造方法。

【請求項11】 高分子物質が請求項5記載の高分子物質である請求項10記載の骨内部埋め込み用製剤の製造方法。

【請求項12】 高分子物質がポリ乳酸である請求項10記載の骨内部埋め込み用製剤の製造方法。

【請求項13】 薬物が請求項3記載の抗生物質である

請求項10記載の骨内部埋め込み用製剤の製造方法。

【請求項14】 人工骨成分が請求項7記載の人工骨成分である請求項10記載の骨内部埋め込み用製剤の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は徐放化された薬物を含有する人工骨成分含有の骨内部埋め込み用製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 難治性疾患である慢性骨髓炎や開放骨折の術後感染の治療として、アミノグリコシド系抗生物質を徐放化させた高分子ビーズ（ゲンタマイシン含有ポリメチルメタクリレート）を骨内部に外科的に埋め込む治療が欧米では実用化されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 しかしながら、用いた高分子が、生体内で殆ど分解しないため、骨組織修復に伴って徐々に除去していく必要がある。従って、手術後に取り出す必要がなく、かつ、ハイドロキシアパタイト、 $\beta$ -トリカルシウムホスフェートなどの人工骨成分を含有して、骨組織修復を補填出来るような埋め込み剤が、骨・関節感染症領域で望まれている。このような埋め込み剤としては、ジャーナル オブ コントロールド リリース 第2巻 179~186頁1985年（J. Controlled Release Vol. 2 179~186 (1985)）に、ジベカシン、ハイドロキシアパタイトをポリ乳酸中に分散固化したものが見られる。しかし、埋め込み剤からのジベカシンの放出は、初期放出量が比較的高い挙動を示した。手術後に取り出す必要がない埋め込み剤を調製するには、上記のようにポリ乳酸等の生体内分解性高分子を用いるのが適しているが、薬物の放出速度を調節するという点では必ずしも十分とは言えない。

【0004】 そこで、本発明者らは薬物を含有する骨内部埋め込み用製剤において、薬物の放出速度を調節し、徐放化できる製剤について鋭意検討を長年にわたっておこなった。その結果、次に示す方法を採用することにより上記の問題点を解決できることを見出し、本発明を完成した。

【0005】

【課題を解決するための手段】 すなわち、本発明は、薬物、高分子物質、人工骨成分からなる薬物を含有する骨内部埋め込み剤において、薬物と高分子物質をあらかじめ圧縮若しくは溶融した後固化した成型物を用いることを特徴とする薬物を含有する骨内部埋め込み用製剤である。更に、本発明は薬物と高分子物質を混合し、圧縮若しくは溶融固化せしめて成型物とした後、これを顆粒状に解砕し、次いで人工骨成分を混合し、更に圧縮成型すること、を特徴とする薬物を含有する骨内部埋め込み用製剤の製造方法である。

3

【0006】本発明によって得られた薬物を含有する骨内部埋め込み用製剤は、薬物が生体内で適度な速さで放出されるように制御された製剤であり、各種疾患に適した徐放化された骨内部埋め込み用製剤を得ることができる。したがって、本発明の目的は、薬物の放出速度が制御された新規な薬物を含有する骨内部埋め込み用製剤を提供するにある。本発明における薬物は骨内部に埋め込む必要があるものであれば、いかなるものでも使用可能である。通常は抗生物質が用いられるが、必要に応じて抗ガン剤等の薬物も用いることができる。

【0007】本発明における骨内部埋め込み用製剤の製造法は一般に知られている方法を用いることができる。例えば薬物と高分子を混合し、材料試験機あるいは圧延機等で圧縮後、得られた成型物を乳鉢あるいは解砕機で解砕し、篩により必要な粒度のものを分取し、さらに、ハイドロキシアパタイト等の人工骨成分を混合して打錠機等を用いて錠剤あるいは適切な形態に圧縮加工すればよい。

【0008】本発明における高分子物質とは、主として生体内分解性高分子を指すが、合成又は天然起源のいずれも用いることができる。例えば、合成高分子重合物の例としては、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ- $\alpha$ -シアノアクリル酸エステル、ポリ- $\beta$ -ヒドロキシ酪酸、ポリオルソエステル、ポリアミノ酸等があげられる。これらの高分子重合物は、一種でも、二種以上の共重合物あるいは単なる混合物でもよく、またこれらの塩でもよい。又、天然高分子の例としては、アルブミン、ゼラチン、コラーゲン、コンドロイチン硫酸、ヒアルロン酸等があげられる。

【0009】これらの高分子の中で、2週間以上の長期間に亘る徐放性を付与するのに好ましい高分子としては、ポリ乳酸、あるいはポリ乳酸・グリコール酸共重合物が挙げられる。

【0010】本発明における抗生物質とは、特に限定されないが、アミノグリコシド系、ペニシリン系、セファロsporin系などいずれも用いることができる。例を挙げれば、ゲンタマイシン、ジベカシン、トブラマイシン、アミカシン、カネンドマイシン、リビドマイシン、シソマイシン、フラジオマイシン、アンピシリン、ピペラシリン、チカルシリン、塩酸テトラサイクリン、塩酸オキシテトラサイクリン、セファロチン、セファロジン、セファゾリン、セフォチアム、セフォペラゾン、アズスレオナム、ヴァンコマイシン、アルベカシン、リファンピシン等である。

【0011】本発明における人工骨成分とは、整形外科領域で骨充填剤として用いられている例えばハイドロキシアパタイト、 $\beta$ -トリカルシウムフォスフェート等の無機塩をいうが、人工骨成分として用いられうるものであればよい。また、本発明における圧縮若しくは溶融後固化した成型物とは固化した後何らかの方法で解砕した

4

ものを意味し、具体的に好ましい解砕物としては例えば約12メッシュ篩を通過し、約42メッシュ篩に残存する解砕物をあげることができる。

【0012】解砕物の粒度は250 $\mu$ 以上が好ましく、さらに好ましくは350 $\mu$ ~1400 $\mu$ とすることが好ましい。本発明において高分子と薬物の配合率は特に限定されず、適切な徐放性が得られるように自由に変えることができる。また、圧縮成形に際して必要ならばステアリン酸カルシウムあるいはタルク等の滑沢剤を配合することができる。さらに、解砕した成型物と人工骨成分の配合率も特に限定されず、適用疾患に適した比率にすればよく、圧縮成形に際しては必要ならば滑沢剤等の添加剤を使用することができる。

【0013】本発明により得られた薬物を含有する骨内部埋め込み用製剤は、含有する薬物の放出を制御することが可能であるが、必要により加熱あるいはコーティングなどの処理によって、更に放出速度の調節をすることができる。以下に本発明の具体的な実施例を示し、本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらの例に限定されるものではない。

#### 【0014】

##### 【実施例】実施例1

硫酸ゲンタマイシン10mg、ポリdl乳酸（数平均分子量2000、200メッシュ篩通過粉末）90mgをメノウ乳鉢で均一に混合磨砕した後、オートグラフAG-5000A（島津製作所）で荷重300kgで圧縮して直径5mm、長さ5mmの成型物を得た。この成型物をメノウ乳鉢で碎き、顆粒状となし、12メッシュ篩通過、32メッシュ篩残存の顆粒25mgを骨充填剤ボーンセラムPG-1（0.1-0.3mm、住友製薬）25mgと混合し、オートグラフAG-5000Aで荷重300kgにて圧縮して、重量50mg、直径3mm、長さ5mmの成型物を得た。

##### 【0015】実施例2

実施例1と同様の方法で、硫酸ゲンタマイシン、ポリdl乳酸（数平均分子量2000、200メッシュ篩通過粉末）、ボーンセラムPから成る、重量50mg、直径3mm、長さ5mmの成型物を得た。この成型物をさらに80℃の恒温槽で5時間加熱処理した。

##### 【0016】実施例3

硫酸ジベカシン15mg、ポリdl乳酸（数平均分子量4000、200メッシュ篩通過粉末）85mgをメノウ乳鉢で均一に混合磨砕した後、オートグラフAG-5000A（島津製作所）で荷重300kgで圧縮して直径5mm、長さ5mmの成型物を得た。この成型物をメノウ乳鉢で碎き、顆粒状となし、12メッシュ篩通過、32メッシュ篩残存の顆粒25mgを骨充填剤ボーンセラムPG-1（0.1-0.3mm、住友製薬）25mgと混合し、オートグラフAG-5000Aで荷重300kgにて圧縮して、直径3mm、長さ5mmの成型物を得た。

##### 【0017】実施例4

5

硫酸ゲンタマイシン10mg、ポリdl乳酸（数平均分子量2000、200メッシュ篩通過粉末）90mgをメノウ乳鉢で均一に混合磨砕した後、オートグラフAG-5000A（島津製作所）で荷重300kgで圧縮して直径5mm、長さ5mmの成型物を得た。この成型物をメノウ乳鉢で砕き、顆粒状となし、12メッシュ篩通過、32メッシュ篩残存の顆粒25mgを骨充填剤β-トリカルシウムフォスフェート（0.1-0.3mm）25mgと混合し、オートグラフAG-5000Aで荷重300kgにて圧縮して、直径3mm、長さ5mmの成型物を得た。この成型物をさらに、65℃で24時間加熱処理を行った。

#### 【0018】実施例5

塩酸オキシテトラサイクリン10mg、ポリdl乳酸（数平均分子量2000、200メッシュ篩通過粉末）90mgをメノウ乳鉢で均一に混合磨砕した後、オートグラフAG-5000A（島津製作所）で荷重300kgで圧縮して直径5mm、長さ5mmの成型物を得た。この成型物をメノウ乳鉢で砕き、顆粒状となし、12メッシュ篩通過、32メッシュ篩残存の顆粒25mgを骨充填剤β-トリカルシウムフォスフェート（0.1-0.3mm）25mgと混合し、オートグラフAG-5000Aで荷重300kgにて圧縮して、直径3mm、長さ5mmの成型物を得た。

#### 【0019】実施例6

硫酸ゲンタマイシン10mg、ポリdl乳酸（数平均分子量2000、200メッシュ篩通過粉末）90mgをメノウ乳鉢で均一に混合磨砕した後、オートグラフAG-5000A（島津製作所）で荷重300kgで圧縮して直径5mm、長さ5mmの成型物を得た。この成型物をメノウ乳鉢で砕き、顆粒状となし、32メッシュ篩通過、42メッシュ篩残存の顆粒25mgを骨充填剤ボーンセラムPG-

6

1（0.1-0.3mm、住友製薬）25mgと混合し、オートグラフAG-5000Aで荷重300kgにて圧縮して、直径3mm、長さ5mmの成型物を得た。

#### 【0020】

【発明の効果】次に、本発明の効果を詳細に説明するため、実験例を示す。

#### 実験例

##### （1）方法

上述の実施例1、2、6および下記の比較例1で得られた、成型物を用いて、37℃pH7.4のフォスフェート・バッファー中に静置した場合の放出率を経時的に測定した。

##### 【0021】比較例1

硫酸ゲンタマイシン2.5mg、ポリdl乳酸（数平均分子量2000、200メッシュ篩通過粉末）22.5mg、ボーンセラムPG-125mgをメノウ乳鉢で均一に混合研和して、オートグラフAG-5000Aで荷重300kgで圧縮した成型物。

##### 【0022】（2）結果

結果を図1に示す。

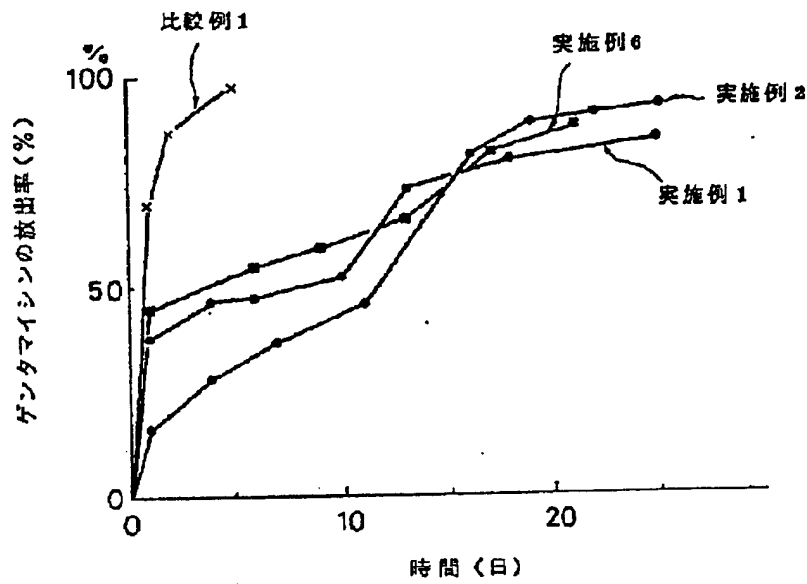
図1において、縦軸はゲンタマイシンの放出率（%）を示し、横軸は時間（日）を示す。図1から明らかな如く、本発明によって得られた骨内部埋め込み用製剤は、比較例に較べて、徐放性を示した。

##### 【0023】

##### 【図面の簡単な説明】

【図1】硫酸ゲンタマイシンの放出率を示す。縦軸はゲンタマイシンの放出率（%）を示し、横軸は時間（日）を示す。

【図1】



フロントページの続き

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>

// A 61 F 2/28

A 61 K 45/00

識別記号

ADZ

片内整理番号

7038-4C

8415-4C

FI

技術表示箇所

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載  
 【部門区分】第3部門第2区分  
 【発行日】平成11年(1999)7月6日

【公開番号】特開平4-279520  
 【公開日】平成4年(1992)10月5日  
 【年通号数】公開特許公報4-2796  
 【出願番号】特願平3-153805  
 【国際特許分類第6版】

A61K 9/00  
 47/34  
 47/36  
 47/42  
 A61L 27/00  
 // A61F 2/28  
 A61K 45/00 ADZ  
 【F I】  
 A61K 9/00 G  
 47/34 C  
 47/36 C  
 47/42 C  
 A61L 27/00 F  
 A61F 2/28  
 A61K 45/00 ADZ

【手続補正書】

【提出日】平成10年5月26日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】請求項8

【補正方法】変更

【補正内容】

【請求項8】高分子と薬物を圧縮した成型物が、 $250\mu\text{m}$ 以上である請求項1記載の骨内部埋め込み用製剤。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】請求項9

【補正方法】変更

【補正内容】

【請求項9】高分子と薬物を溶融後固化した成型物が $250\mu\text{m}$ 以上である請求項1記載の骨内部埋め込み用製剤。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0006

【補正方法】変更

【補正内容】

【0006】本発明によって得られた薬物を含有する骨内部埋め込み用製剤は、薬物が生体内で適度な速さで放

出されるように制御された製剤であり、各種疾患に適した徐放化された骨内部埋め込み用製剤を得ることができる。したがって、本発明の目的は、薬物の放出速度が制御された新規な薬物を含有する骨内部埋め込み用製剤を提供することにある。本発明における薬物は骨内部に埋め込む必要があるものであれば、いかなるものでも使用可能である。通常は抗生物質が用いられるが、必要に応じて抗ガン剤等の薬物も用いることができる。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0012

【補正方法】変更

【補正内容】

【0012】解碎物の粒度は $250\mu\text{m}$ 以上が好ましく、さらに好ましくは $350\mu\text{m}\sim 1400\mu\text{m}$ とすることが好ましい。本発明において高分子と薬物の配合率は特に限定されず、適切な徐放性が得られるように自由に変えることができる。また、圧縮成形に際して必要なステアリン酸カルシウムあるいはタルク等の滑沢剤を配合することができる。さらに、解碎した成形物と人工骨成分の配合率も特に限定されず、適用疾患に適した比率にすればよく、圧縮成形に際しては必要ならば滑沢剤等の添加剤を使用することができる。